

**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**

---

**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS  
BIOLOGICAS Y AGROPECUARIAS  
DIVISION DE CIENCIAS VETERINARIAS**



**Detección de Inhibidores Microbianos en  
Carne de Bovino.**

**TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**PRESENTA:**

**Arturo Sánchez Chávez**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dr Agustín Ramírez Alvarez**

**A S E S O R :**

**MVZ Carlos Pacheco Gallardo**

**Zapopan, Jal., Julio de 1995.**

## CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	11
HIPÓTESIS .....	12
MATERIAL Y MÉTODO.....	13
RESULTADOS .....	16
DISCUSIÓN .....	20
CONCLUSIONES .....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

## RESUMEN

El número de sustancias que presentan actividad antimicrobiana y que pueden ser administrados en bovinos es muy alta, lo que hace que el problema de los residuos sea muy complejo, estos fármacos se encuentran en el mercado y se les puede encontrar como sales únicas o combinadas para ser administradas por diferentes vías: intravenosa, subcutánea, intramamaria, intrauterina, siendo la más usual la vía intramuscular. También se utilizan por vía oral a dosis subterapéuticas como promotores de crecimiento para animales productores de carne. Especialmente estos usos pueden dar origen a la presencia de residuos de antimicrobianos. Con el objeto de determinar la frecuencia de contaminación en carne bovina de sustancias antimicrobianas, se obtuvieron de 300 bovinos productores de carne, muestras de carne y riñón y se analizaron mediante el método de difusión en agar utilizando medios ajustados a pH 6 y 8 e inoculado con *Bacillus subtilis* ATCC-6633. El 87.3% de las muestras resultaron negativas y el 12.7% restante tuvo el siguiente comportamiento: El 6.1% presentaron inhibición microbiana en los 2 pH, el 4.3% solo presentó inhibición en pH 6 y el 2.3% obtuvo inhibición en pH 8. Las cifras de los casos positivos de este estudio son altos considerando los 2 tipos de tejidos y pH estudiados reportada en países con programas de control. Es fundamental que en México se desarrollen y ejecuten programas oficiales de control de residuos para evitar su uso indiscriminado, ya que su presencia representa un riesgo a la Salud Pública y a la economía de los procesadores de alimentos.

## **INTRODUCCIÓN**

El número de sustancias que presentan actividad antimicrobiana que pueden ser administradas en bovinos es muy alto lo que hace que el problema de los residuos sea muy complejo. (3, 16)

El Reglamento de la Ley General de la Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios, establece que para poder considerar que la carne de bovino sea apta para el consumo humano, debe estar libre, entre otros, de residuos de antibióticos y otras sustancias medicamentosas. (20, 23)

En México las enfermedades bovinas más comunes que son tratadas con antibióticos son las siguientes:

Mastitis, Metritis, Retención placentaria, Gabarro, Actinomicosis, Septicemia Hemorrágica, Carbón Sintomático, Edema maligno, Listeriosis, Estreptococosis, Leptospirosis, Anaplasmosis, entre otras. (1, 7, 19)

Los antibióticos que más se usan en bovinos en México para tratar este tipo de enfermedades son:

PENICILINAS

- Penicilina G. Sódica.
- Penicilina G. Potásica.
- Penicilina G. Benzatínica.
- Penicilina G. Procaínica.
- Ampicilina

AMINOGLUCÓSIDOS      Estreptomina.  
                                  Dihidroestreptomina.  
                                  Kanamicina.  
                                  Gentamicina.  
                                  Neomicina.

TETRACICLINAS      Clortetraciclina.  
                                  Oxitetraciclina.  
                                  Tetraciclina.

MACRÓLIDOS      Eritromicina.  
                                  Lincomicina.  
                                  Tilosina.  
                                  Espiramicina.

Todos estos antibióticos se encuentran en el mercado para ser usados en bovinos, se les puede encontrar solos ó combinados y pueden ser administrados por las diferentes vías: Intravenosa, Subcutánea, Intramamaria, Intrauterina, siendo la más usada, la vía intramuscular. (9, 19, 26)

La penicilina tras una inyección parenteral de 10,000 UI/Kg de peso vivo alcanza su máximo nivel en el suero a la hora de ser administrada, y la concentración sérica sigue un descenso gradual hasta las 8 horas; para la bencilpenicilina sódica y para la penicilina G. potásica hasta 12 horas . Los vestigios encontrados en el suero a los 14 días después de la inyección de 12,500 UI/Kg de peso vivo de bencilpenicilina benzatinica, indican que el periodo de eliminación es largo. (13, 26)

La estreptomicina en bovinos tiene una absorción rápida después de administrar de 10 a 15 mg/Kg de peso vivo por vía intramuscular, los niveles alcanzan su valor máximo en el suero al cabo de 1 a 3 horas, la eliminación tiene efecto de modo exponencial en su mayor parte a las 12 horas .

El cloranfenicol, cuyo uso está prohibido, después de una inyección intramuscular a una dosis de 20 a 30 mg/Kg de peso vivo, alcanza una concentración superior a 5 mg/ml de suero hasta 8 a 12 horas después de la administración. (9, 14)

La Tilosina se difunde rápidamente en el suero después de una inyección intramuscular a una dosis de 20 a 30 mg/Kg de peso vivo, las concentraciones más altas llegan a 25 mg/ml de suero a las 4-5 horas, y a las 12 horas existe todavía 0.5 mg/ml en suero.

Las tetraciclinas alcanzan y persisten sus niveles máximos en sangre durante 24 horas. después de inyectar 10 mg/Kg de peso vivo, por vía intravenosa, en orina se eliminan altas concentraciones durante las primeras 12 horas.

Los residuos de la Oxitetraciclina son demostrables durante un espacio de tiempo relativamente largo dependiendo de la dosis y la vía de administración. (9, 14, 25, 26)

Existen múltiples preparados antibióticos que de acuerdo a las vías y condiciones de administración se determinan los periodos de retiro, que legalmente deben ser fijados con fines regulatorios, lo que hace que el problema de control de residuos farmacológicos sea difícil y complejo. (22)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los principales problemas que causan los residuos de antibióticos en los alimentos son:

- a) Ponen en duda el empleo de buenas prácticas higiénicas en su producción.
- b) Producen alergias en los consumidores susceptibles.
- c) Interfieren en la elaboración de productos fermentados (lácteos y cárnicos.)

La presencia de antibióticos en los productos cárnicos puede deberse a su uso como:

- 1.- Promotor de crecimiento.
- 2.- Profiláctico.
- 3.- Terapéutico

Especialmente el uso de antibióticos con fines terapéuticos puede dar origen a la presencia de residuos del antibiótico original y de sus metabolitos en carne.

En Medicina Veterinaria existen condiciones que determinan la presencia de residuos en alimentos de origen animal y son:

- a) Tipo de antibiótico
- b) Nivel de la dosis
- c) Duración del tratamiento
- d) Respeto al período de restricción establecido

Los residuos de antibióticos pueden causar además de alergias, el surgimiento de cepas bacteriana resistentes. Existen varios antibióticos que se han señalado como potencialmente peligrosos por favorecer la aparición de cepas resistentes dado su amplio uso terapéutico y son: Estreptomicina, Neomicina, Penicilina, Tetraciclina, Eritromicina y Bacitracina (3, 4, 18).

Cuando han sido utilizados antibióticos en animales proveedores de carne, pueden pasar desapercibidos en la inspección ante-mortem, si no existe alguna evidencia de su aplicación.

La carne y los productos cárnicos, ocupan como sustancias alimenticias, un lugar preponderante en la dieta humana en todo el mundo. El consumo de la carne ha aumentado considerablemente en todos los países, por lo cual, debe de encontrarse libre de residuos de antibióticos y sustancias tóxicas antes de que causen problemas de Salud Pública. (10)

Existe numerosos factores que explican la presencia de residuos de antibióticos en carne bovina, entre otros:

- Uso indiscriminado de antibióticos.
- Uso empírico de los antibióticos, mala dosificación, como consecuencia de facilitar, por usuarios inexpertos, el empleo de medicamentos.
- El empleo de fármacos de dudosa calidad.
- Los productores y médicos veterinarios no respetan los períodos de restricción tras el empleo de los fármacos. (4, 15)
- No se dispone en nuestro país de métodos oficiales normatizados para la detección de antibióticos en carne por lo que este estudio toma particular importancia.

En México no existe prescripción médica veterinaria obligatoria de los fármacos de riesgo sanitario a diferencia de otros países. (22)

El desarrollo del presente estudio contribuirá a conocer el problema , lo que es fundamental para instaurar un control oficial, efectivo y racional, delimitando responsabilidades de personas que negligentemente ocasionan contaminación química innecesaria de los animales, con la consecuencia negativas esperadas para la Salud Pública.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La legislación Mexicana vigente señala que la sola presencia de inhibidores en alimentos de origen animal los hace no aptos para el consumo humano, por lo que es necesario disponer de procedimientos metodológicos que permitan efectuar determinaciones tanto cualitativas como cuantitativas de los fármacos antibacterianos que puedan aparecer como residuos, consecuencia de su mal uso (23).

Las características farmacológicas y por ende, las toxicológicas difieren lógicamente con las sustancias, por lo que el impacto en la Salud Pública depende generalmente de la sustancia involucrada.

El Cloranfenicol es de las sustancias que por evidencias científicas, más preocupa a los legisladores. El efecto tóxico que se esperan de su uso es principalmente: La Aplasia de médula ósea, pues su toxicidad no es dosis dependiente y puede aparecer en bajas concentraciones. Por esto su uso en animales proveedores de alimentos para consumo humano se ha restringido grandemente. (8, 15)

El mal uso de las penicilinas producen por ejemplo los siguientes efectos tóxicos: reacción alérgica que puede ir desde urticaria, diarrea, edema generalizado y otros signos, que no amenazan la vida del paciente, y pueden ser signos inmediatos o tardíos; pero también puede provocar choque anafiláctico agudo que puede llevar a la muerte. (9, 25)

Las tetraciclinas pueden presentar los siguientes efectos tóxicos: Trastornos digestivos, como anorexia y en ocasiones diarrea, irritación de mucosa gastrointestinal.

Las tetraciclinas pueden encontrarse en el tejido óseo durante meses por tener afinidad e interacción con el calcio. (2, 27)

La Organización Mundial de la Salud propone como niveles máximos aceptables las siguientes cantidades de residuos de antibióticos en carne de bovinos.

Eritromicina	0 - 0.3	ppm
Estreptomicina	0 - 1.0	ppm
Penicilinas	0 - 0.06	ppm
Cloranfenicol	0 - 0	ppm
Oxitetraciclina	0 - 0.25	ppm
Tetraciclina	0 - 0.5	ppm

(16, 17, 26)

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la frecuencia con que se encuentra contaminada la carne bovina con residuos de sustancias antimicrobianas.

### **OBJETIVO PARTICULAR**

- Conocer la frecuencia, en un muestra determinada, de inhibidores en riñón y musculatura de bovinos muestreados al azar.

## HIPÓTESIS

El uso indiscriminado e irracional de antimicrobianos en bovinos, aunado a una falta de control oficial, hace que se espere una elevada frecuencia de residuos en carne.



BIBLIOTECA CENTRAL

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

El presente trabajo se elaboró en el Área de Residuos Tóxicos en Alimentos del Departamento de Salud Pública de la División de Ciencias Veterinarias del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara.

Se obtuvieron de 300 bovinos productores de carne, muestras de carne y riñón recolectadas de la siguiente manera:

a) **MUSCULATURA.**

Un paquete muscular recubierto de fascias del cuarto anterior o posterior, equivalente un cubo de musculatura de aprox. 6 cm. por lado.

b) **RIÑÓN**

Una fracción de riñón, correspondiente a la cuarta parte del órgano aproximadamente.

Las muestras fueron tomadas con material estéril y se conservaron adecuadamente en refrigeración (4-7°C) hasta su procesamiento en el laboratorio.

De cada muestra (riñón, musculatura) se obtuvo un corte de 8 mm de diámetro por 2 mm de altura.

Cada muestra se colocó sobre la superficie de cada uno de los siguientes medios:

CAJA No. 1: MEDIO AJUSTADO A pH6  $\pm$ 0.1

CAJA No. 2: MEDIO AJUSTADO A pH8  $\pm$ 0.1

#### COMPOSICIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO:

-	Peptona carne	3.45 gr
-	Peptona caseína	3.45 gr
-	Cloruro de sodio	5.10 gr
-	Agar	13.0 gr
-	Agua destilada	1000 ml
-	Agregar	0.1 % de $\text{KH}_2\text{PO}_4$

Una vez calentado y homogeneizado el medio de cultivo se procedió a ajustar el pH empleando un potenciómetro digital y soluciones de Hidróxido de Sodio 10 N y 1 N y Acido Clorhídrico 10 N y 1N.

Una vez estéril el medio, éste se llevó a 45°C y se inoculó con  $1 \times 10^6$  esporas/ml de *Bacillus subtilis* cepa ATCC-6633 colocando 10 ml del medio inoculado en cada caja de petri.

A cada caja se le colocó un sensidisco con solución antibiótica estándar de referencia (\*)de Penicilina G Sódica 0.01 UI para pH 6 y un sensidisco con 0.5 mcg de Estreptomina para pH 8 como control.

Las cajas se incubaron por 24 horas a 33 - 35°C para la observación de resultados.

### Interpretación de la Prueba

Una inhibición del crecimiento bacteriano completa de cuando menos de 1 mm se consideró positiva, si simultáneamente los controles usados muestran claras zonas inhibitorias de alrededor de 6 mm. (\*\*)

NOTA: En este estudio se considera como resultado positivo un halo de inhibición de 1 mm, porque en México el Reglamento de la Ley General de Salud solo establece que la muestra analizada deberá ser negativa a la prueba de inhibición. (22)

\* Sistema Oficial de la referencia de la SSA Comisión de estandarización de sustancias de referencia para la industria Químico-Farmacéutica.

\*\* Procedimiento rutinario oficial de la República Federal de Alemania para el control de residuos en carne.

## **RESULTADOS.**

Las muestras se clasificaron en 4 grupos en relación a la presencia de halos de inhibición en los pH's y tejidos estudiados quedando como sigue:

- GPO. A: Animales que presentaron resultados positivos tanto en pH 6 como pH8.
- GPO. B: Animales que presentaron resultados positivos solo en pH 6.
- GPO. C: Animales que presentaron resultados positivos solo en pH 8.
- GPO. D: Animales que presentaron resultados negativos en pH6 y pH8.

Cada grupo se dividió a su vez en 3 subgrupos de acuerdo a los resultados obtenidos en los tejidos estudiados, (ver tabla 1) considerando los siguientes criterios.

SUBGRUPO 1.- Animales con muestras positivas tanto en musculatura como en riñón.

SUBGRUPO 2.- Animales con muestras positivas sólo en musculatura.

SUBGRUPO 3.- Animales con muestras positivas sólo en riñón.

Los animales que presentaron presencia de inhibidores microbianos en los 2 pH's estudiados fueron 18 (Gpo.A) correspondiendo al 6.1% del total de animales.

El 4.3% de las muestras quedaron clasificados en el grupo B, es decir presentaron inhibidores solo en pH 6 correspondiendo a 13 animales.

Solo 7 animales (2.3%) quedaron ubicados en el grupo C o sea que solo tuvieron muestras positivas en pH8.

El resto de los animales 262 (87.3%) no presentó halos de inhibición en ningún tejido ni pH.

De acuerdo a los halos de inhibición y comparando el número de muestras positivas entre musculatura y riñón, se presentó aproximadamente 3 veces más la frecuencia en riñón.

Se detectó una cantidad ligeramente superior de inhibición bacteriana en pH6 con músculo presentando 3% contra 2.3% en pH8 y en riñón presentó 9.3% contra 7.6% respectivamente (Gráfica No. 1)

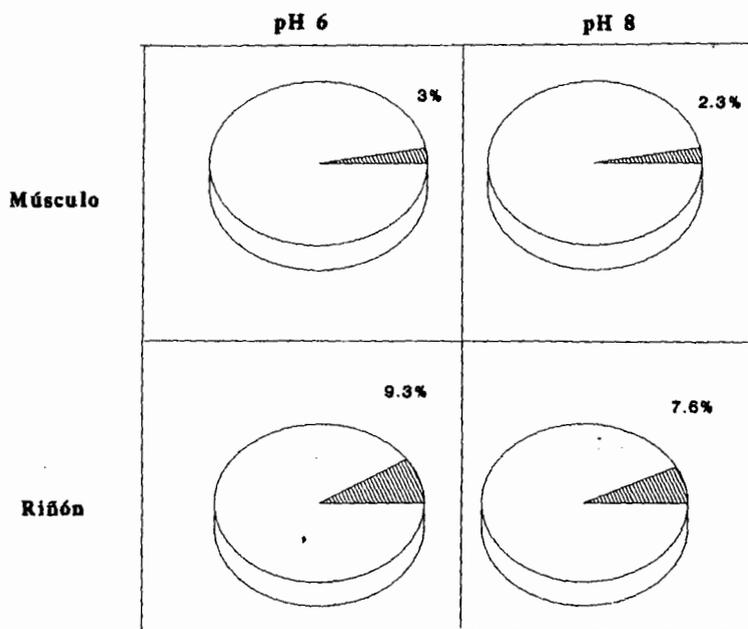
El diámetro de los halos de inhibición tuvo un rango de 1.5 mm a 6 mm y el halo promedio en musculatura fue 2.5mm y en riñón resultó de 3.5mm.

TABLA No. 1

**COMPORTAMIENTO DE LA PRUEBA GENERAL  
DE INHIBICIÓN EN MUSCULATURA Y RIÑÓN DE BOVINO  
DE ACUERDO AL pH DEL MEDIO**

GRUPO	SUB GRUPO	pH 6		pH 8		No. ANIMALES	%
		MÚSCULO	RIÑÓN	MÚSCULO	RIÑÓN		
GRUPO A POSITIVOS A pH 6 Y pH 8	1	+	+	+	+	5	1.7
	2	+	-	+	-	11	3.7
	3	-	+	-	+	2	0.7
	<b>SUBTOTAL</b>						<b>18</b>
GRUPO B POSITIVO A pH 6	1	+	+	-	-	1	0.3
	2	+	-	-	-	11	3.7
	3	-	+	-	-	1	0.3
	<b>SUBTOTAL</b>						<b>13</b>
GRUPO C POSITIVO A pH 8	1	-	-	+	+	0	-
	2	-	-	+	-	0	-
	3	-	-	-	+	7	2.3
	<b>SUBTOTAL</b>						<b>7</b>
<b>TOTAL DE ANIMALES POSITIVOS</b>						<b>38</b>	<b>12.7</b>
GRUPO D NEGATIVOS A pH 6 Y pH 8		-	-	-	-	262	87.3
<b>GRAN TOTAL</b>						<b>300</b>	<b>100</b>

**Gráfica 1**  
**FRECUENCIA DE MUESTRAS POSITIVAS**  
**EN MUSCULO Y RIÑON BOVINOS EN pH 6 Y 8**



## DISCUSIÓN

La cifra de casos positivos encontrada en el presente estudio, considerando los 2 tejidos y los 2 pH's estudiados, fue de 12.7% . Esta frecuencia debe considerarse elevada si se compara con la frecuencia reportada en países con programas de control que muestran porcentajes más bajos en la incidencia de residuos de antibióticos en carne. (6, 17, 18)

Cordle, (1988 ) en un análisis de los programas de Control en Estados Unidos durante los años de 1980-1985 reporto un promedio de resultados positivos en bovinos carne de 0.4% y de becerros y vacas de 1.2%. (6)

En México son prácticamente inexistentes estudios de este tipo para poder efectuar comparaciones, son más abundantes los estudios en leche, en donde se reportan frecuencias que van del 18% al 95%. (21)

Por tratarse de bovinos productores de carne se espera que el índice de muestras positivas sea bajo, porque las medicaciones terapéuticas responsables de residuos, son mucho menos frecuentes. Además la carne, por ser producto de exportación está sujeta a controles más estrictos que la leche.

En ganado de carne se esperan además de residuos antibióticos, residuos de anabólicos, antihelmínticos, sulfas, plaguicidas y metales pesados, entre otros. (17)

El 26 de Enero de 1994 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Proyecto de la Norma Oficial Mexicana NOM- 008-200 1993, Control de Residuos Tóxicos en carne, grasas, hígado y riñón de bovinos, equinos y porcinos, que establece los límites máximos de residuos de estos compuestos para carne. Pero a excepción del control de residuos en carne de exportación, no existe ningún Programa Oficial equivalente para carne y vísceras destinadas al consumo nacional. (24)

El que se encuentre una frecuencia superior de casos positivos en riñón respecto a musculatura es explicable por la función del órgano en la farmacocinética. En hígado y riñón se espera, en la mayoría de los medicamentos, una acumulación, además existen en forma natural en riñón e hígado sustancias con actividad antimicrobiana, pero suelen producir pequeños halos de inhibición. (2, 13, 27)

Es importante hacer notar que las disposiciones regulatorias de los diferentes países, varían, en lo que respecta a considerar el tejido de muestra. Usualmente se analiza musculatura y algún órgano eliminador: hígado o riñón aunque también existe el monitoreo solo de hígado o riñón . (22)

Es lógico cuestionar más severamente cuando una muestra de músculo aparece positivo o los casos en que se encuentran simultáneamente inhibidores en musculatura e hígado y más aun en diferentes pH's, lo que significa medicación reciente, en esta situación se encontraron 5 animales en el presente estudio.

Cuándo solo se detectan inhibidores en riñón en halos mayores de 2mm, se interpreta que la sustancia antibacteriana, se encuentra en fases avanzadas de eliminación.

Respecto al impacto en Salud Pública, de los residuos farmacológicos de antibióticos en tejidos comestibles, es importante establecer la diferencia entre tejido muscular y vísceras.

El tejido muscular visualmente tiene menor concentración de medicamento residual, comparado con las vísceras como hígado y riñón, pero siendo un alimento relativamente caro, considerando a las poblaciones socialmente desprotegidas, es consumido en cantidades muy limitadas. Las vísceras por el contrario, tienen bajo costo, y son incluso importadas en cantidades elevadas, son por lo tanto consumidas ampliamente por los mexicanos y además, por razones biológicas tienen la capacidad de concentrar significativamente residuos tóxicos, deben ser por esto objeto de atención especial por las autoridades de Salud Pública de México.

En un sistema de difusión en agar existen numerosas variables que influyen en la detección, pero dos son fundamentales para poder identificar el mayor número de antibióticos antimicrobianos presentes: el pH y el microorganismo indicador. (21)

Como es sabido cada antibiótico tiene valores de pH óptimo para ejercer su actividad; así Eritromicina es de 8.0 a 8.5, Estreptomina y Dihidroestreptomina de 7.5 a 8.0, Penicilina de 6.0 a 6.5, Tetraciclina de 5.5 a 7.5, Cloranfenicol de 2.0 a 9.0 Neomicina y Kanamicina 7.5 a 8.0 y Polimixina de 6.5 a 7.5. Se empleó pH6 y pH8 en este estudio para facilitar la actividad biológica a mayor número de antibióticos (5, 16, 25)

En países europeos (Holanda, Alemania, Bélgica) se emplean sistemas de difusión para el control de residuos de antibióticos que incluyen 3 o 4 placas con diferentes microorganismos y diferentes valores de pH para ampliar la detección de residuos. (12)

Es fundamental que en México se desarrollen y ejecuten programas oficiales de control de residuos para evitar su uso indiscriminado, con los consecuentes efectos negativos en Salud Pública y la economía de procesadores de alimentos.



BIBLIOTECA CENTRAL

## CONCLUSIONES

- 1.- El 12.7% de los casos positivos encontrados en este estudio, se considera alto, en comparación con la frecuencia reportada en países con programas de control de residuos.
- 2.- Se observó una mayor cantidad en pH6 que en pH8, en musculatura 3% contra 2.3% y en riñón 9.3% contra 7.6%.
- 3.- El que se encuentre una frecuencia superior de casos positivos en riñón respecto a la musculatura es por la función del órgano en la farmacocinética.
- 4.- El método desarrollado en este trabajo se puede emplear como una prueba tamiz para el posterior análisis cualitativo de las muestras.
- 5.- Es importante establecer la diferencia entre tejido muscular y vísceras (riñón), respecto al impacto que tienen en Salud Pública por la presencia de residuos de antibióticos en tejidos comestibles.
- 6.- Es fundamental que en México se desarrollen y ejecuten programas oficiales de control para poner en evidencia residuos sensibles, para evitar su mal uso, con los consecuentes efectos negativos en Salud Pública y la economía de procesadores de alimentos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ANIMAL HEALTH INSTITUTE 1985. **USO SUBTERAPÉUTICO DE ANTIBIÓTICOS EN LA ALIMENTACIÓN ANIMAL.** 703/684-0011 (EEUU).
- 2.- BOGAN J.A., LEES P., YOXALL 1986. **FARMACOLOGÍA PARA ANIMALES DOMÉSTICOS Y GRANDES ESPECIES.** EDIT. CIENTÍFICA. PAG. 34-36 (MÉXICO)
- 3.- BRUNTON, J., AND MEHLMAN M.A. 1980. **DRUG RESIDUES IN FOODS PRODUCING ANIMAL.** PATHOX PUBLISHERS INCORPORATION. PAG. 64-71 (EEUU).
- 4.- CERCOS A.P. 1985. **EL USO NO MEDICO DE LOS ANTIBIÓTICOS.** ED. ALBATROS, PAG. 67-71, 85-89 (ARGENTINA).
- 5.- CODE OF FEDERAL REGULATIONS 1988. **FOOD AND DRUGS.** THE NATIONAL ARCHIVES OF THE UNITED STATES. PAG. 100-105 (EEUU)
- 6.- CORDLE M.K. 1988 **USDA REGULATION OF RESIDUES IN MEAT AND POULTRY PRODUCTS.** J. ANIM. SCIENCE 66: 413-433
- 7.- FAO 1983. **ANUARIO DE SANIDAD ANIMAL** (ITALIA-OMS) PAGES. 33-38
- 8.- FDA. VETERINARIAN 1990 **FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION, TISSUE RESIDUE.** 5(3):10 (EEUU)
- 9.- FUENTES, H.V.O. 1986 **FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA VETERINARIAS.** EDITORIAL INTERAMERICANA. PAG. 76-153 (MÉXICO)
- 10.- GRACEY, J.E. 1990 **HIGIENE DE LA CARNE.** EDITORIAL INTERAMERICANA. PAG. 197-205 (ESPAÑA)
- 11.- HEMMESTOFFE IN MUSKULATUR IND NIERE (DREIPLATEN TEST MIT TMP) 1986 **ALLGEMEINE VERWALTUNGSVORSCHRIFT ÜBER DIE DURCHFÜHRUNG DER AMTLICHEN UTERSUCHUNGEN NACH DEM FLEISCHHYGIENEGESETZ (VWVFHIG) VOM 11 DEZEMBER (ALEMANIA)**
- 12.- INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION, 1991. **DETECTION OF INHIBITION MILK PRODUCTS.** FIL/DIL BULLETIN No. 258 (BÉLGICA) PAGES. 21-25

- 13.- KATZUNG, G.B. 1987. **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, USO CLÍNICO DE LOS ANTIMICROBIANOS.** MANUAL MODERNO 3a. EDICIÓN, (MÉXICO) PAGES. 820-822
- 14.- KORITZ, D. GARY, V.M. PHD. **RELEVANCE OF PEAK AND TROUGH CONCENTRATIONS TO ANTIMICROBIAL DRUG THERAPY** JAVMA 185(10):1072-1075
- 15.- O.M.S. 1991. **EVALUACIÓN DE CIERTOS ADITIVOS ALIMENTARIOS Y CONTAMINANTES DE LOS ALIMENTOS.** 37° INFORME DEL COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS-INFORME TÉCNICO No. 806. (SUIZA) PAGES. 17-21
- 16.- O.M.S. 1991. **EVALUACIÓN DE CIERTOS RESIDUOS DE FÁRMACOS DE USO VETERINARIO EN LOS ALIMENTOS.** 38° INFORME DEL COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS-INFORME TÉCNICO No. 815. (SUIZA) PAGES. 11-16
- 17.- O.M.S. 1990 **TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOODS.** W.H.O.-FOOD ADDITIVES SERIES: 25 I.P.C.S. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. (SUIZA) PAGES. 18-19
- 18.- PEÑA LOZA, M. DEL C., VÁZQUEZ B.S., RODRÍGUEZ M. DEL C. 1989 **INVESTIGACIÓN DE INHIBIDORES MICROBIANOS EN PRODUCTOS CÁRNICOS.** REV. LAT-AMERI DE MICROBIOLOGÍA. 31(1): 67-69
- 19.- PLM 1993-1994 **PRONTUARIO DE ESPECIALIDADES VETERINARIAS** PLM 14° EDICIÓN (MÉXICO)
- 20.- RAMÍREZ A.A. 1989. **CONTAMINACIÓN CON ANTIBIÓTICOS Y SECRECIÓN LÁCTEA.** MEMORIAS DEL XX CONGRESO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA. MORELIA, MICH. (MÉXICO)
- 21.- RAMÍREZ A.A. 1991. **CONTAMINACIÓN DE LA LECHE QUE SE CONSUME EN GUADALAJARA, MÉXICO, CON RESIDUOS DE SUSTANCIAS ANTIBACTERIANAS.** CONGRESO PANAMERICANO DE LA LECHE, GUAD., JAL., MEMORIAS. PAG. 116. (MÉXICO)
- 22.- RAMÍREZ A.A. 1994. **RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL. CONSUMIDOS EN MÉXICO.** PUBLICACIÓN DE LA U.A.METROPOLITANA-XOCHIMILCO EN PRENSA (MÉXICO)

- 23.- SECRETARÍA DE SALUD. 18 ENERO 1988. **REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO DE ESTABLECIMIENTOS, PRODUCTOS Y SERVICIOS.** DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN. (MÉXICO)
- 24.- S.A.R.H. **CONTROL DE RESIDUOS TÓXICOS EN CARNE, GRASAS, HÍGADO, RIÑÓN DE BOVINOS, EQUINOS Y PORCINOS.** PROYECTO DE LA NOM-008-200-1993. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN. (MÉXICO)
- 25.- SUMANO, L.H., OCAMPO, C.L. 1989 **FARMACOLOGÍA VETERINARIA.** EDITORIAL Mc. GRAW HILL. PAG. 113-165. (MÉXICO)
- 26.- TROLLDENIER, HANS. 1980. **ANTIBIÓTICOS EN MEDICINA VETERINARIA.** EDITORIAL ACRIBIA. 43-114 (ESPAÑA)
- 27.- VANGHN L. LARSON. 1980 **CAP: TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA EN RUMIANTES.** CLÍNICAS VETERINARIAS DE NORTEAMÉRICA EDIT. HEMISFERIO SUR PAG. 119-135 (ARGENTINA)